



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré

La fabrication d'un vaccin nécessite un très haut niveau d'expertise. Ce processus est long et complexe. Mais pour lutter contre la Covid-19, un effort de recherche et des dispositifs réglementaires exceptionnels ont été mis en œuvre pour réussir à proposer une solution vaccinale en moins d'une année.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS

Mots clés – contrôle ; Covid-19 ; fabrication ; production ; vaccin

Aurore BLIN
Docteur en pharmacie

61 rue Lehot,
92600 Asnières-sur-Seine,
France

The development of a vaccine - a highly regulated process. The development of a vaccine requires a very high level of expertise. It is a long and complex process. But in the fight against COVID-19, exceptional research and regulatory efforts have been made to successfully deliver a vaccine solution in less than a year.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS

Keywords – control; COVID-19; manufacturing; production; vaccine

Les normes qui entourent la conception d'un vaccin sont plus strictes que celles qui concernent les médicaments. L'efficacité, la qualité et la sécurité de chaque lot doivent être évaluées à chaque étape de leur fabrication et même après leur commercialisation.

Étapes de fabrication d'un vaccin

L'élaboration d'un vaccin se décompose en deux parties : la fabrication de la substance active, suivie de la production pharmaceutique (figure 1). L'objectif est de produire un antigène (Ag) capable de stimuler la production d'anticorps par notre système immunitaire. Cet Ag, qui provient du germe à l'origine de la maladie, peut être vivant et atténué, ou inactivé. Certains vaccins,

produits par génie génétique à partir d'une cellule animale ou d'une levure, sont appelés vaccins recombinants [1,2].

La production de la substance active

La production de la substance active est réalisée dans sa majeure partie en milieu stérile pour éviter toute contamination [1,2].

♦ **La constitution d'une banque de germes** est le point de départ du processus. Cette banque regroupe principalement des bactéries et des virus, à partir desquels les Ag seront développés. Les germes doivent être bien caractérisés et ne pas présenter de mutation. De plus, ils doivent conserver des propriétés constantes pour produire des vaccins de qualité et des lots reproductibles.

♦ **La mise en culture et l'amplification** sont spécifiques selon qu'il s'agit de bactéries ou de virus :

- dans le cas des bactéries, il est nécessaire de maîtriser les paramètres de culture (temps, température, aération, concentration, pression, etc.) ;
- dans celui des virus, ce sont des cellules animales infectées qui doivent être mises en culture. En effet, les virus ne sont pas capables de se multiplier de façon autonome. Des contrôles devront donc être réalisés sur ces cellules animales (qualité, stérilité, absence de contamination, etc.).

♦ **La récolte** consiste en l'extraction de l'Ag qui a été produit à partir du milieu de culture.

♦ **Pendant la phase de purification et de concentration**, les impuretés sont éliminées et la substance est concentrée grâce à des processus physiques, comme la centrifugation.

♦ **L'inactivation** a pour objectif de supprimer, si nécessaire, la pathogénicité tout en conservant les propriétés immunologiques. Ce procédé fait appel à la chaleur ou à des agents chimiques, comme le formaldéhyde.

Les vaccins à ARN messenger

Avec les vaccins à acide ribonucléique (ARN messenger), l'antigène protéique est produit, à partir de l'ARN qui code pour des protéines de l'agent pathogène, par l'organisme qui reçoit le vaccin, ce qui déclenche une réaction immunitaire.

L'ARN, qui est très fragile, est protégé dans des nanocapsules lipidiques qui, une fois injectées, le libéreront pour permettre la synthèse de la protéine.

Adresse e-mail :
auroreblin1@gmail.com
(A.Blin).

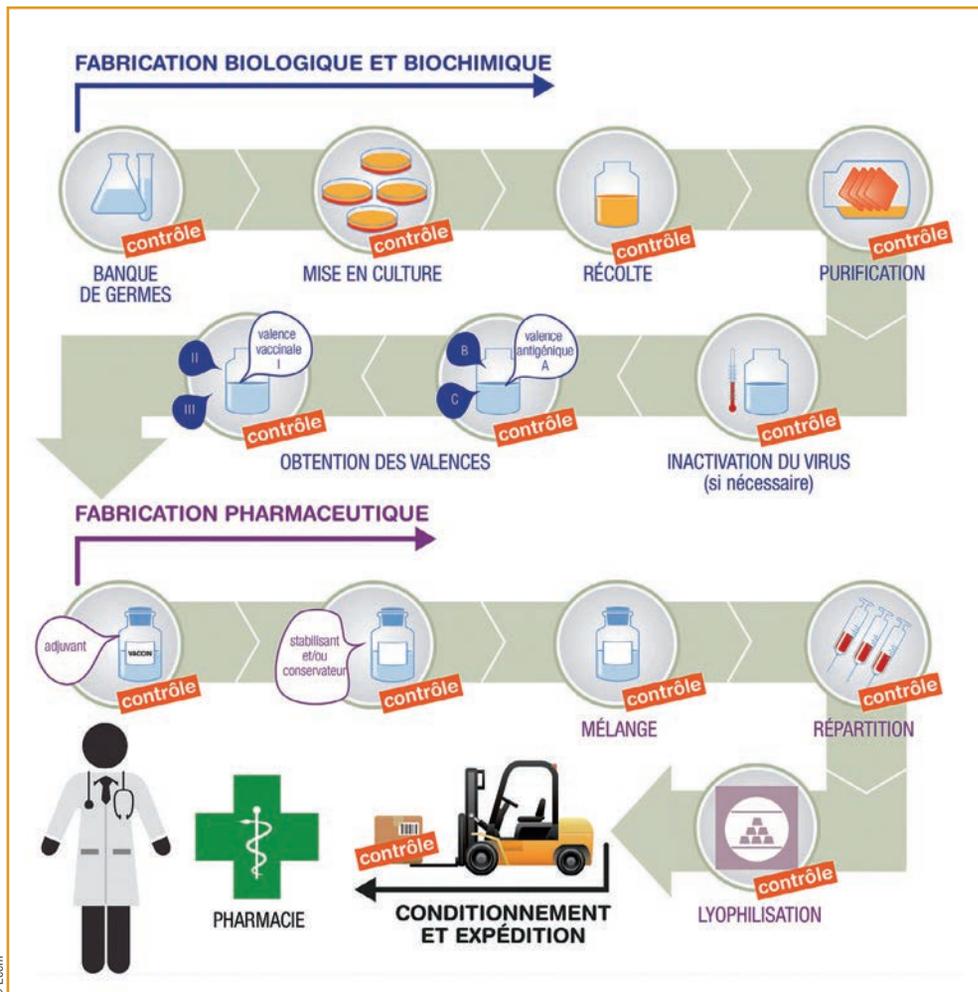


Figure 1. Les étapes de la fabrication d'un vaccin.

♦ Grâce à l'assemblage des valences, qui correspondent au nombre de souches microbiennes présentes dans un même vaccin (appelé vaccin combiné), les Ag sont rassemblés en un seul composant.

La production pharmaceutique

La production pharmaceutique permet l'obtention du produit final [1,2].

♦ **Durant la formulation**, tous les ingrédients sont mélangés. Des adjuvants, des stabilisateurs ou des conservateurs peuvent être ajoutés si nécessaire.

♦ **Le remplissage** correspond à l'étape durant laquelle le vaccin est introduit dans une seringue ou un flacon de manière stérile.

♦ **La lyophilisation**, qui n'est pas systématique, permet d'extraire l'eau contenue dans la préparation pour le transformer en poudre. Cette opération assure une meilleure stabilité et donc une meilleure conservation.

♦ **Durant le conditionnement**, le vaccin est étiqueté conformément aux exigences réglementaires et emballé sous forme de lots (ensemble homogène de fabrication de doses).

♦ **La libération de lots** est autorisée après que l'assurance qualité a confirmé que le produit a été fabriqué et testé conformément aux procédures en vigueur. C'est à l'autorité réglementaire de chaque pays que revient la mission de délivrer ou pas l'autorisation finale de distribuer le vaccin sur son territoire.

♦ **Le transport** permet de distribuer les vaccins dans le monde en respectant la chaîne du froid (encadré 1).

Les contrôles

♦ **Les contrôles de qualité et de sécurité** représentent 70 % du temps de fabrication des vaccins. Un double contrôle est nécessaire : les tests sont de la responsabilité, d'une part, de l'industriel et, d'autre part, d'une autorité nationale indépendante. En France, il s'agit de la direction des contrôles de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [3,4].

♦ **L'industriel effectue des tests relatifs** à la qualité, à l'efficacité et à la sécurité du vaccin, à chaque étape de sa fabrication [3]. Leurs résultats conditionnent la libération des lots de vaccins, phase qui précède la commercialisation.

Encadré 1. La conservation, garante de l'efficacité et de la sécurité des vaccins

♦ **La chaîne du froid** doit être scrupuleusement respectée, de la production du vaccin jusqu'à son administration. Les conditions de conservation sont vérifiées à chaque étape du processus.

♦ **Les vaccins sont conservés** en général entre + 2 °C et + 8 °C, même si le vaccin contre la Covid-19 à acide ribonucléique messager de Pfizer-BioNTech se conserve à des températures plus basses (- 70 à - 80 °C). La plupart sont sensibles à la chaleur et au gel.



© Mike Mareen/stock.adobe.com

Depuis début 2020, des recherches ont été menées à un rythme inédit afin de trouver un vaccin contre la Covid-19 et ainsi juguler la pandémie mondiale.

♦ **L'ANSM est le centre de libération de lots** le plus important au niveau européen [1–3]. Près de 40 % des lots de vaccins utilisés en Europe et environ 50 % des doses de vaccins administrées en France chaque année sont libérés par ce centre.

♦ **La réglementation européenne impose aux fabricants de vaccins des conditions de mise sur le marché** renforcées par rapport à d'autres médicaments. Les contrôles qualité portent sur la totalité des lots avant la commercialisation. Les éléments de contrôle sont arrêtés par la direction européenne de la qualité du médicament. Ils sont identiques quel que soit le pays sollicité en Europe par l'industriel pour la libération des lots. Cette mesure permet d'obtenir une garantie supplémentaire vis-à-vis de la sécurité et la qualité pharmaceutique des vaccins. Lorsque les contrôles sont conformes, l'ANSM délivre un certificat de libération de lot, dont la circulation peut alors se faire sur tout le marché européen.

Cas particulier du vaccin contre la Covid-19

Depuis début 2020, des recherches ont été menées à un rythme inédit afin de trouver un vaccin contre la Covid-19 et ainsi juguler la pandémie mondiale. Plus de 200 projets ont été répertoriés par l'Organisation mondiale de la santé. Grâce à l'exploration de ces nombreuses pistes, les chances de développer un vaccin sûr et efficace ont été multipliées [5–8].

Un processus accéléré

♦ **La mise au point d'un vaccin est un processus traditionnellement long** et complexe, pouvant prendre une dizaine d'années. Afin de réduire au minimum ce délai, il a fallu mobiliser d'importants moyens de recherche, puis mener de front les essais cliniques (phases I, II et III), les investigations concernant la capacité de production et la sécurisation de l'approvisionnement en matières premières pour que la fabrication puisse débuter au plus vite après la phase d'essais.

♦ **Les procédures réglementaires** ont aussi été accélérées :

- les délais d'autorisation de lancement des essais cliniques sur les vaccins ont été ramenés à une dizaine de jours dans certains cas ;
- l'Agence européenne du médicament (EMA) a réuni un groupe de travail pour offrir un soutien scientifique dès les premiers stades de l'élaboration, afin de permettre une évaluation accélérée des données définitives après l'achèvement des essais cliniques ;
- un système d'autorisation conditionnelle de mise sur le marché (AMM) basé sur les premières données obtenues a été mis en place, le titulaire de l'AMM étant tenu de compléter ces données par la suite ;
- la Commission européenne (CE) a réduit le délai nécessaire pour mener à bien la procédure d'autorisation, en raccourcissant la période de consultation des États membres.

En outre, alors que, classiquement, l'emballage et l'étiquetage doivent être fournis dans toutes les langues de l'Union européenne, la

Références

[1] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Vaccinations. 2014. www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2016_Vaccinations_Dossier.pdf.

[2] Vaccination info Service. Processus de fabrication d'un vaccin. 8 décembre 2017. <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Processus-de-fabrication-d-un-vaccin>.

[3] Vaccination info Service. Contrôles de qualité et de sécurité des vaccins. 8 décembre 2017.

<https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Controles-de-qualite-et-de-securite-des-vaccins>.

[4] Sanofi. Vaccins : comprendre la complexité de la fabrication. 8 novembre 2017. www.sanofi.com/fr/media-room/articles/2017/vaccins-comprendre-la-complexite-de-la-fabrication.

[5] Sanofi. Vaccins Covid-19 : neuf dirigeants s'engagent. Septembre 2020. www.sanofi.fr/fr/Actualites/nos-actualites/vaccins-covid-19-neuf-dirigeants-s-engagent.

[6] Leem. Covid-19 et vaccins : questions-réponses. 5 février 2021. www.leem.org/index.php/publication/covid-19-et-vaccins-12-questions-reponses.

[7] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Campagne de vaccination contre la Covid-19 : l'ANSM déploie son dispositif de surveillance renforcée. <https://ansm.sante.fr/actualites/campagne-de-vaccination-contre-la-covid-19-lansm-deploie-son-dispositif-de-surveillance-renforcee>.

[8] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Covid-19 – Vaccins. L'ANSM mobilisée dans la mise à disposition des vaccins Covid-19. www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/L-ANSM-mobilisee-dans-la-mise-a-disposition-des-vaccins-COVID-19/offset/0.

Références

[9] Direction générale de la santé. DGS-URGENT n° 2021_42 du 11 avril 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_n42_campagne_astrozeneca_et_janssen-2.pdf.

[10] Direction générale de la santé. DGS-URGENT n° 2021_43 du 11 avril 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_n43_vaccination_modalites_d_administration_des_rappels.pdf.

[11] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19. Période du 26/03/2021 au 01/04/2021. <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-26-03-2021-au-01-04-2021>.

[12] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Covid-19 – Vaccins. Suivi hebdomadaire des cas d'effets indésirables. [www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Suivi-hebdomadaire-des-cas-d-effets-indesirables/\(offset\)/5](http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Suivi-hebdomadaire-des-cas-d-effets-indesirables/(offset)/5).

[13] Ordre national des pharmaciens. Vaccination à l'officine. www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Vaccination-a-l-officine.

[14] Décret n° 2021-248 du 4 mars 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de Covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043216584.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

CE a proposé aux États membres d'assouplir les exigences linguistiques. Elle a aussi prévu d'assurer des présentations multidoses afin de faciliter un déploiement plus rapide des nouveaux vaccins et une répartition plus homogène des doses entre les pays.

♦ **Les dirigeants de neuf entreprises du médicament** (AstraZeneca, BioNTech, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Moderna Inc., Novavax Inc., Pfizer Inc. et Sanofi) ont pris un engagement historique, en septembre 2020, soulignant leur volonté commune de préserver l'intégrité du processus scientifique dans la recherche de vaccin. Celui-ci repose sur le respect des engagements suivants : « *Toujours faire de la sécurité et du bien-être des personnes vaccinées notre priorité absolue. Continuer à adhérer à des normes scientifiques et éthiques élevées concernant la conduite des essais cliniques et la rigueur des processus de fabrication. Ne soumettre pour approbation ou autorisation d'utilisation d'urgence qu'après avoir démontré la sécurité et l'efficacité avec une étude clinique de phase 3 conçue et menée pour répondre aux exigences des autorités réglementaires spécialisées telles que la Food and Drug Administration. S'efforcer de garantir un approvisionnement suffisant et une gamme variée de vaccins, afin de permettre une distribution mondiale* » [5].

♦ **Ce mouvement sans précédent a permis d'accélérer la mise au point** d'un vaccin contre la Covid-19 tout en garantissant la sécurité et l'efficacité vaccinales. Les deux premiers vaccins qui ont obtenu une autorisation en France sont celui de Pfizer-BioNTech, le 21 décembre 2020, et celui de Moderna, le 8 janvier 2021, qui sont tous deux des vaccins à ARN messager (ARNm). Celui d'AstraZeneca

a été validé le 29 janvier 2021 et, plus récemment, le vaccin du laboratoire Johnson & Johnson a été autorisé le 11 mars 2021 [9,10].

Un dispositif de suivi spécifique

♦ **L'ANSM a mis en place un dispositif de surveillance renforcée** des effets indésirables des vaccins anti-Covid-19 sur le territoire français. Il s'intègre dans le plan de gestion des risques coordonné par l'EMA.

♦ **Un comité de suivi hebdomadaire** a pour mission d'analyser les informations rapportées par six centres régionaux de pharmacovigilance et de décider, le cas échéant, de mesures appropriées [11]. À l'issue de chaque réunion, l'ANSM publie sur son site internet un point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19 qui rassemble des données de pharmacovigilance ainsi collectées [12].

Conclusion

L'équipe officinale est garante de la qualité et de la sécurité des vaccins qu'elle dispense, par le respect des conditions de conservation et de la date de péremption des vaccins. Elle doit parfois gérer des rappels de lots, déclenchés par le fabricant par mesure de précaution [3].

Points à retenir

- Différents types de vaccins sont disponibles pour prévenir les maladies infectieuses.
- Des efforts de recherche sans précédent, ainsi que la technologie de l'acide ribonucléique messager ont permis de développer très rapidement des vaccins contre la Covid-19.
- La production et le contrôle qualité des vaccins répondent à des normes très strictes.
- Les vaccins bénéficient d'une surveillance permanente par le système de pharmacovigilance.
- Les équipes officinales doivent assurer la qualité de la dispensation des vaccins en insistant sur l'importance de respecter des mesures de conservation appropriées et rassurer les patients, en particulier face à l'hésitation vaccinale.

Les pharmaciens d'officine sont habilités à vacciner contre la grippe saisonnière les personnes majeures ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur, à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure [13]. Dans le cadre de la stratégie de lutte contre la pandémie, ils ont été autorisés à prescrire et à administrer les vaccins contre la Covid-19 [14]. Cependant, seul le vaccin d'AstraZeneca peut être injecté à l'officine, les pharmaciens ne pouvant prescrire et administrer les vaccins à ARNm qu'en centre de vaccination, en raison de la température de conservation de ces vaccins. Dans tous les autres cas, les officinaux doivent associer la dispensation des vaccins à des conseils. Il convient d'expliquer au patient les modalités de conservation (entre +2 °C et +8 °C, à l'intérieur du réfrigérateur mais pas dans la porte, où la température est plus élevée, ni contre la paroi du fond, où il peut geler) et lui rappeler que ces produits ne doivent pas être utilisés après l'expiration de la date de péremption qui figure sur la boîte. Enfin, l'équipe officinale doit savoir rassurer les patients inquiets vis-à-vis de la vaccination. ▶